Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines peripher-gefäßverengenden Medikamentes (Dihydergot®) auf pathologische Gefäßerweiterungen der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Katharina Enßlin, geb. Schwerk
aus Bad Kissingen

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0086

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines peripher-gefäßverengenden Medikamentes (Dihydergot®) auf pathologische Gefäßerweiterungen der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Katharina Enßlin, geb. Schwerk
aus Bad Kissingen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Tronnier
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Innervation der Gefäßmuskulatur	2 - 4
	A. Physiologie der Gefäßinnervation	2
	B. Pathophysiologie der Gefäß-innervation	3
III.	Therapiemöglichkeiten der akut entzündlichen Hauterkrankungen	4 - 5
	A. Corticosteroide und Dihydroergotamin	4
	B. Einführung in die Fragestellung	5
IV.	Dihydroergotamin	6 - 9
	A. Pharmakologie	6
	B. Bisherige Anwendungsbereiche für Dihydroergotamin	8
	C. Prüfung der Gefäßwirksamkeit	9
V.	Hauttemperatur und Hautdurchblutung	10 - 12
	A. An der normalen Haut	10
	B. Bei akuten Entzündungen der Haut	11
	C. Hauttemperatur als Maß für die Durchblutung?	12
VI.	Hautthermometrie und Wärmeleitfähigkeits-messung	13 - 16
	A. Hautthermometrie	13
	B. Wärmeleitfähigkeitsmessung	15

		Seite
VII.	Eigene Untersuchungen	17 - 18
	A. Krankengut	17
	B. Durchführung der Versuche	17
VIII.	Darstellung der Ergebnisse	18 - 31
	A. Hautgesunde Versuchspersonen	18
	B. Psoriasis vulgaris	20
	C. Parapsoriasis	22
	D. Seborrhoisches Ekzem und seborrhoische Erythrodermie	24
	E. Kontaktdermatitis	26
	F. Naevi flammei	27
	G. Blutdruckwerte	28
IX.	Diskussion der Ergebnisse	32 - 34
X.	Zusammenfassung	34 - 35
XI.	Literaturverzeichnis	36 - 40

I. Einleitung

Um die Verteilung des Blutvolumens den verschiedenen Erfordernissen des Organismus anpassen zu können, sind die Gefäße, ausgenommen die Kapillaren, mit einer eigenen Muskulatur ausgestattet. Dadurch unterliegen sie einer ihnen bestimmten Motorik, die man als Vasomotorik bezeichnet. Man versteht darunter das Zusammenwirken von myogener und neurogener Gefäßsteuerung. Sie ist abhängig von lokalchemischen, humoralen und zentral nervösen Faktoren (Stüttgen 1965).

II. Innervation der Gefäßmuskulatur

A. Physiologie der Gefäßinnervation

Die glatte Muskulatur der Hautgefäße unterliegt hauptsächlich dem Einfluß des sympathischen Nervensystems, dessen vasokonstriktorische Aktivität für den Tonus der Arterien und muskelhaltigen Venen verantwortlich ist. Die Gefäße der Haut antworten auf die durch Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin gesetzten Reize immer mit einer Vasokonstriktion. Beide Stoffe wirken dabei auf die α -Rezeptoren in der glatten Muskulatur. Eine Gefäßdilatation erfolgt vorwiegend durch Hemmung des Vasokonstriktorentonus, daneben auch durch den Einfluß chemischer Stoffwechselprodukte. Doch verhalten sich die Hautgefäße hierin anders als zum Beispiel die der Skelettmuskulatur. In der Haut überwiegt nämlich die Beeinflussung der Arterien und Venen durch nervale sympathische Reize bei weitem, während die Bedeutung der Stoffwechselprodukte stark zurücktritt.

Die konstriktorische Erregbarkeit der Gefäße, d.h. die Steigerung der Empfindlichkeit gegen adrenergische Substanzen, nimmt in peripherer Richtung zu und entfaltet an den Akren ihre größte Wirksamkeit. Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems bei der Innervation der Gefäßmuskulatur zeigt sich besonders auch nach einer chemischen oder chirurgischen Ausschaltung des Sympathikus durch Sympathektomie oder Ganglienblockade im Bereich des Grenzstranges. Es kommt dabei zunächst zu einer Dilatation der Hautgefäße, wobei die Durchblutung stark ansteigt. Besonders ausgeprägt ist dies an den Akren zu beobachten, wo die vasokonstriktorischen Impulse sonst am stärksten sind. (Stüttgen 1965)

Eine Änderung in der Hautdurchblutung wird also fast ausschließlich durch Zu- oder Abnahme des sympathischen Vasokonstriktorentonus hervorgerufen. (Monnier 1963)

B. Pathophysiologie der Gefäßinnervation

Das physiologische Gleichgewicht zwischen Innervation und Durchblutung kann nun bei bestimmten Erkrankungen der Haut gestört sein. Es werden dabei die normalen, einander angeglichenen Funktionen aufgehoben. Besonders tritt dieses Phänomen bei den akut entzündlichen Hauterkrankungen und den Erythrodermien in Erscheinung. Die Vasokonstriktoren werden dabei entweder durch das entzündungserregende Agens gelähmt, oder es werden bestimmte Stoffe freigesetzt, die eine direkte Erweiterung der Gefäße bewirken. (Hamperl 1954)
Letterer (1959) spricht im Falle der Entzündung speziell von einer "entzündlichen Kreislaufstörung". Der wesentlichste Faktor ist hierbei die funktionelle Änderung hauptsächlich im Gebiet der "Endstrombahnen" als Reaktion auf den zur Entzündung führenden Reiz. Sie besteht, wie bereits oben erwähnt, in Lichtungsänderungen der Gefäßbahn im Sinne der Dilatation und in den davon abhängigen Änderungen der Strömungsverhältnisse des Blutes.

Nach Ehrich (1956) sind es im Wesentlichen die als terminale Blut- oder Strombahn bekannten Kapillaren und die an sie angeschlossenen Abschnitte der Arterien und Venen, welche im Rahmen der Entzündung eine Rolle spielen. Es kann deshalb hier von einer Darstellung der größeren Gefäße abgesehen werden. Die Durchströmung der terminalen Blutbahn ist, außer von der Herzaktion, in der Hauptsache von der Tätigkeit der den Kapillaren vorgeschalteten muskelhaltigen Gefäßabschnitte abhängig.

Durch die Erweiterung der zuführenden kleinen Arterien und Arteriolen fließt nun zunächst das Blut reichlicher und auch schneller herbei. Da sich allerdings später auch die Kapillaren und kleinen Venen erweitern, wird der Blutstrom wieder verlangsamt, wobei es im ungünstigsten Fall zu einer Stase kommen kann. (Hamperl)

Bei entsprechend starker Reizung des Gefäßes durch die entzündungserregende Schädlichkeit tritt Vasodilatation bis zu dessen völliger Lähmung ein. Diese Beobachtung wird auch von Letterer

auf neurale und neuroparalytische Störungen zurückgeführt. Die Möglichkeit, die Blutdurchströmung durch Weitenänderung der Gefäße zu regulieren, ist also mit dem Verlust der Reizbarkeit bestimmter Gefäßstrecken in einem Entzündungsgebiet aufgehoben.

III. Therapiemöglichkeiten der akut entzündlichen Hauterkrankungen

A. Corticosteroide und Dihydroergotamin

Eine interne Behandlung der meisten entzündlichen Dermatitiden und Erythrodermien, die, wie gesagt, alle mit einer Vasodilatation einhergehen, wird heute mit Corticosteroiden durchgeführt, wobei die vor allem antiphlogistischen, antireaktiven und lokal vasokonstriktorischen Eigenschaften dieser Pharmaka ausgenutzt wird. (Schönfeld - Schneider 1965) Während man früher nur eine Allgemeinbehandlung durchführen konnte, ist heute nach der Einführung synthetischer Stoffe auch die lokale Anwendung ermöglicht worden, so daß bei der Mehrzahl der indizierten Dermatosen beide Applikationsformen sinnvoll kombiniert werden können. (Schneider 1957)

Im Hinblick auf die bei einer Corticosteroidbehandlung entstehenden Nebenwirkungen wie: Steroiddiabetes, Hypertension, Perforation von Magen-Darmulcera, Steroidakne, Gewichtszunahme, erhöhte Infektionsgefahr, Exacerbation einer latenten Tuberkulose u.a.m., bleibt jedoch immer der oberste Grundsatz, eine genaue Abwägung der Indikation, inwieweit diese überhaupt berechtigt ist, und ob sie nicht durch eine andere, weniger durch Nebenwirkungen belastete Therapieweise ersetzt werden kann.

Den Anlaß für die Untersuchungen über das dieser Arbeit zugrundeliegende Thema gab uns nun folgender Krankheitsfall an der Klinik:

Es handelt sich um einen heute 53-jährigen Mann, der seit 1960 an einer starken, häufig rezidivierenden seborrhoischen Erythrodermie leidet, so daß der Patient jedesmal stationär aufgenommen und behandelt werden mußte. Unter interner und externer Cortisontherapie besserte sich das Krankheitsbild bald mehr, bald weniger zufriedenstellend.

Bei einem neuerlichen starken Rezidiv 1965 wurde wiederum die interne Therapie mit hohen Dosen i.m. und i.v. gegebenen Cortisons eingeleitet, unter der sich die Hauterscheinungen zwar besserten, aber noch nicht ausreichend zurückgegangen waren. Es wurde deshalb nach Absetzen des Cortisons versuchsweise über längere Zeit Dihydergot^{R} (Hersteller Sandoz AG s.u.) verabreicht, das als gefäßwirksames Sympatholytikum bisher bei den verschiedensten Indikationen Anwendung gefunden hatte. Unter dieser Medikation kam es zu einer langsamen Rückbildung der Erythrodermie. Der Patient wurde daraufhin bei den in der Folgezeit auftretenden neuen Schüben zusätzlich zur Cortisontherapie mit Dihydergot behandelt, wonach sich die Hauterscheinungen jedesmal gut zurückbildeten.

B. Einführung in die Fragestellung

Anhand dieser gemachten Beobachtungen stellten wir uns nun folgende Fragen, die die Grundlage für unsere Untersuchungen bilden sollten:

1. Übt Dihydroergotamin einen deutlichen vasokonstriktorischen Effekt auf pathologisch erweiterte Hautgefäße bei akuten Dermatitiden aus?
2. Kann mit diesem Medikament eine Unterstützung der Corticosteroidtherapie erreicht werden?

IV. Dihydroergotamin

A. Pharmakologie

Dihydroergotamin (DHE) ist ein chemisch einheitliches kristallisiertes Alkaloid, das aus dem natürlichen Mutterkornalkaloid Ergotamin von Stoll und Hofmann 1943 synthetisiert wurde.

Das Mutterkorn, Secale cornutum, ist die getrocknete Überwinterungsform des Pilzes Clavizeps purpura, der auf verschiedenen Gras- und Getreidearten als Schmarotzer lebt. Kaum eine Droge weist eine so komplexe Zusammensetzung auf, wie das Mutterkorn. Es handelt sich dabei um eine Reihe kompliziert gebauter Alkaloide, von denen bis heute drei Gruppen bekannt sind, denen jeweils verschiedene Substanzen zugeordnet sind:

1. Ergotamingruppe
2. Ergotoxingruppe
3. Ergometringruppe

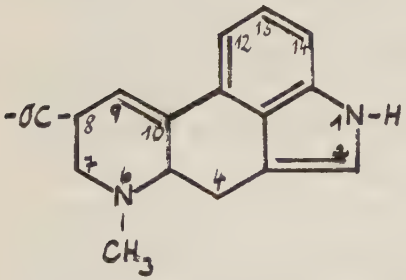
Das Ergotamin, das 1918 von Stoll isoliert wurde, war das erste Mutterkornalkaloid, das in reiner Form hergestellt wurde. Die Substanzen Ergotoxin und Ergometrin, die 1906 von Barger, Carr, Dale und unabhängig davon von Kraft gewonnen wurden, erwiesen sich durch die Untersuchungen von Stoll und Hofmann 1943 als in ihrer Zusammensetzung wechselnde Gemische von verschiedenen Stoffen.

Die chemische Zusammensetzung der Secalealkaloide ist folgende: als Grundgerüst ist allen natürlichen Stoffen die Lysergsäure gemeinsam. Man unterscheidet dabei zwischen zwei Gruppen von Alkaloiden:

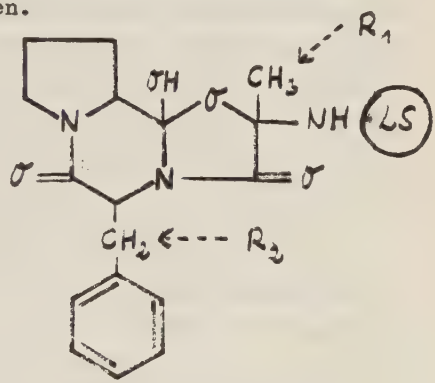
1. solchen vom Säureamidtypus, zu denen Ergometrin gehört,
2. solchen vom Polypeptidtypus, zu denen die Alkaloide der Ergotamin- und Ergotoxingruppe gehören.

(Da für die Pharmakologie des DHE nur die Ergotamine wichtig sind, wird im Folgenden im Wesentlichen auf diese Stoffe eingegangen.)

Der Polypeptidrest der Ergotamingruppe ist durch eine Aminogruppe an die Lysergsäure gebunden.



Lysergsäurerest (LS)



Ergotamin

Ändert man in der Formel die mit R_1 und R_2 bezeichneten Radikale, so erhält man die verschiedenen Alkaloide der Ergotoxin-, Ergotamingruppe. (Möller 1958)
Wird nun die Doppelbindung in C_{9-10} der Lysergsäure mit 2 Wasserstoffatomen abgesättigt, so entsteht das Dihydroderivat des natürlich vorkommenden Ergotamins (Stoll und Hofmann 1943).

Durch die Hydrierung des Alkaloids wird dessen Wirkung in charakteristischer Weise verändert. Rothlin und Mitarbeiter (1947) stellten in ausgedehnten pharmakologischen Untersuchungen die unterschiedliche Wirkungsweise des Ergotamins und seines Dihydroderivates fest. Zunächst fand man, daß das DHE eine vielfach geringere Toxizität besitzt als die natürliche Base, und daß zugleich die oxytocische Wirkung fast völlig aufgehoben wird. Rothlin konnte sogar zeigen, daß DHE die Wirkung der natürlichen Alkaloide am Kaninchenuterus in vitro hemmt.

Im Hinblick auf die Temperaturregulation zeigen Ergotamin und DHE eine teils gleiche, teils gegensätzliche Wirkung. Während beide Substanzen in kleinen Dosen die Körpertemperatur senken,

steigt bei Ergotamin in großen Dosen bis zur letalen Dosis die Körpertemperatur stark an; bei DHE fällt dagegen, selbst bei der letalen Dosis, die Temperatur weiterhin ab.

Es sind im Wesentlichen wohl drei Hauptwirkungen, die Ergotamin und DHE im Organismus besitzen:

1. Wirkung auf das Zentralnervensystem. Hier haben beide Substanzen einen sedativen Effekt. In hohen Dosen erregen sie das Vaguszentrum und wirken brechenerregend.
2. Wirkung auf die glatte Muskulatur.
3. Sympathikolyse.

An der glatten Gefäßmuskulatur haben beide Stoffe gleichsinnige Wirkungen, die sich nur in ihrer Stärke unterscheiden. Durch direkten Angriff auf die Muskulatur bewirken sie eine Vasokonstriktion, über die Blockade der α -Rezeptoren für Adrenalin eine Vasodilatation, d.h. hier wirken sie sympathikolytisch. Der gefäßkontrahierende Effekt ist, wie gesagt, auch bei DHE vorhanden, nur ist hier die Erregung der Muskulatur schwächer ausgeprägt als bei Ergotamin, so daß die sympatholytische Komponente mehr im Vordergrund steht. (Kuschinsky 1967)

Unangenehme Nebenwirkungen nach therapeutischen Dosen von Secalealkaloiden sieht man relativ selten. Eventuell können Nausea und Erbrechen auftreten (Sympathikolyse!)

Das Schicksal der Alkaloide im Körper ist noch weitgehend ungeklärt. Sie werden sämtlich vom Darmkanal aus resorbiert. Nach intravenöser Injektion verschwinden sie sehr rasch aus dem kreisenden Blut und werden in relativ hohen Konzentrationen in den Organen abgelagert. Die Ausscheidung erfolgt sehr langsam, und zwar durch den Abbau zu bisher noch unbekannten Verbindungen. (Rothlin 1947)

B. Bisherige Anwendungsbereiche für Dihydroergotamin

Das DHE hat bisher in der Therapie verschiedene Anwendungsbereiche gefunden. Durch seine direkte peripher gefäßtonisierende

Wirkung ohne Einschaltung zentral-nervaler Impulse sind die hypotonen Regulationsstörungen eine der Hauptindikationen geworden. Umfangreiche Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des DHE beim Orthostasesyndrom und bei Hypotonien verschiedener Genese wurden von Rosmanitz und Brehm (1964), Husmann (1966), Mahr und Rüttgers (1967) und Fiegel und Mitarbeitern (1964) durchgeführt. Es zeigte sich, daß unter DHE eine Normalisierung der Kreislaufreaktionen eintrat, und eine überschießende sympathotone Gegenregulation verhindert wurde.

Daß auch eine Zunahme des peripheren Venentonus von DHE verursacht wird, konnte 1967 von Rieckert und Pauschinger mit Hilfe der Segmentplethysmographie bewiesen werden.

Eine weitere wichtige Indikation für Dihydroergotamin ist die Behandlung vasomotorischer Kopfschmerzen und der Migräne. Auch hier beruht der therapeutische Effekt auf der Tonisierung der erweiterten Cranialgefäße. (Wurm und Hafner (1955), Krayenbühl (1950), Heyck (1962), Blümlein (1965))

Nach dem Schrifttum bewährte sich DHE weiterhin auf Grund seiner sympathikolytischen Eigenschaften bei Trigeminusneuralgien, Herpes zoster, postoperativer und postpartaler Harnverhaltung und bei funktionellem Megacolon. (Decker 1955, Rosenkränzer 1958, Matanić 1960, Schildbach 1956, Wertsch 1958, Morger und Berger 1963)

C. Prüfung der Gefäßwirksamkeit des DHE

Wie bereits in Kapitel III/c. erwähnt, war für uns vor allem von Interesse, im Hinblick auf die Wirkungsweise des DHE und die Beobachtungen, die wir in der Klinik gemacht hatten, den pharmakologischen Effekt des Medikamentes auf die entzündlich erweiterten Hautgefäße zu untersuchen.

Zur Prüfung der Gefäßwirksamkeit sollten die Hauttemperatur und die Wärmeleitfähigkeit der Haut gemessen werden.

V. Hauttemperatur und Hautdurchblutung

A. bei der normalen Haut

Die Temperatur an der Hautoberfläche ist eine Ausgleichsgröße für die Regulation der Wärmeabgabe. Ihre Höhe ist abhängig von der Wärmezufuhr vom Körperinneren zur Haut und von der gesamten Wärmeabgabe der Haut an die Umgebung. (Schwammberger 1944) Die im Körperkern durch den Stoffwechsel des Organismus gebildete Wärme strömt entlang einem Temperaturgefälle durch die Körperschale an die Umgebung ab (Aschoff 1958). Die Wärmeabgabe durch die Haut, welche ca. 90 % der Gesamtwärmeabgabe des Menschen ausmacht, wobei nach Stüttgen die durch die Exspirationsluft abgegebene Wärme vernachlässigt werden kann, vollzieht sich durch Strahlung, Leitung und Verdunstung. Sie ist somit vor allem abhängig von der Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung und Lufttemperatur. Bei der Verdunstung ist die aktive Schweißsekretion durch cholinergischen Reiz von der Perspiratio insensibilis zu unterscheiden.

Für die Wärmezufuhr der Haut sind drei Faktoren maßgebend:

1. Die lokale Wärmeentwicklung durch den Eigenstoffwechsel der Haut, die allerdings nur eine geringe Größe einnimmt (Ipsen 1936).
2. Die Zuleitung aus unter der Haut gelegenen tieferen Gewebsanteilen, d.h. die Wärmeabgabe durch Konduktion. Dies ist ein rein physikalischer Vorgang, der aber ebenfalls eine untergeordnete Rolle spielt, da die organische Substanz ein schlechter Wärmeleiter ist, und die Dicke des subcutanen Fettgewebes bei den einzelnen Personen stark variiert. Ipsen konnte zeigen, daß bei starken Arteriospasmen die Hauttemperatur über Stunden sehr viel tiefer lag als die Raumtemperatur, obwohl in der Tiefe noch Pulsationen der großen Arterien zu fühlen waren. Dies wäre undenkbar, wenn eine wesentliche Konduktion aus der Tiefe stattfinden würde. Aschoff berech-

nete, daß auf diesem Wege nur etwa 25 % der Wärme abgeführt werden könnte.

3. Der wichtigste Faktor nun für die Wärmezufuhr ist die Konvektion, d.h. der Wärmetransport an die Haut durch das strömende Blut. Es ist leicht einzusehen, daß dieser Weg der leistungsfähigste ist und eine ausgezeichnete Regulation für den Wärmehaushalt bietet. Die große Oberfläche des verzweigten Kapillarnetzes ermöglicht bei auch relativ kurzen Durchflußzeiten einen guten Temperaturausgleich zwischen Blut und Hautoberfläche. (Hille 1965)

Die Größe der Wärmezufuhr ist abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und somit vom Tonus der Arterien und Arteriolen im betreffenden Zuflußgebiet. Werden nun die äußeren Bedingungen, wie Luftfeuchtigkeit, Lufttemperatur etc. konstant gehalten, so lassen Änderungen der Hauttemperatur auf Änderungen der Blutströmungsgeschwindigkeit in den Arterien und Arteriolen schließen. Ein Vergleich der Hauttemperatur an ein und derselben Stelle kann also eine Prüfung der Gefäßfunktion sein.

B. bei akuten Entzündungen der Haut

Wie bereits in Kapitel II erwähnt wurde, gehen die entzündlichen Hauterkrankungen u.a. alle mit einer Dilatation der kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren einher. Je mehr Arteriolen sich erweitern, desto größer ist die Blutmenge, die durch sie hindurchströmt, und desto wärmer wird die Haut. Da sich auch die Kapillaren mit erweitern, wird die Haut durch die verstärkte Blutfüllung gerötet. Auf diesen für das bloße Auge sichtbaren Eigentümlichkeiten der akut entzündlichen Gewebe baute sich schon die Lehre des Celsus auf, welcher Rubor, Calor und Tumor als die Merkmale der Entzündung ansah, die noch durch Dolor und Funktio laesa der späteren Ärzte ergänzt wurden. (zit. bei Letterer)

Es ist wohl hinreichend bekannt, daß außer dieser Kreislauf-

störung auch andere Faktoren bei der Entzündung eine Rolle spielen. Es ist eine Kette verschiedener charakteristischer Vorgänge, die der Entzündung ihr jeweiliges Aussehen geben. Da uns aber im Rahmen dieser Arbeit in der Hauptsache die Gefäßreaktionen interessieren, werden die übrigen Vorgänge weitgehend außer Acht gelassen.

Die Temperatur der Haut ist also davon abhängig, wie stark die Arteriolen und kleinsten Arterien in der Haut erweitert sind. Ipsen konnte anhand einiger Versuche zeigen, daß die Haut über akut erkrankten Partien im Durchschnitt um $1^{\circ}C$ höher lag als über den entsprechenden gesunden. Es muß also eine wirkliche Erweiterung der Arterien vorhanden sein.

C. Hauttemperatur als Maß für die Durchblutung?

So sehr auch die Hauttemperatur von den inneren Wärmetransportbedingungen beeinflußt wird, so ist sie doch kein direktes absolutes Maß für die Durchblutung. (Rein in Jadassohn....) Quantitative Aussagen in ml/100 ml Gew./min lassen sich aus den gemessenen Werten nicht machen, da die Hauttemperatur stark von den Umgebungsbedingungen abhängig ist, und durch die Außentemperatur, Strahlung u.a. beeinflußt wird. Dies widerspricht allerdings nicht der Tatsache, daß die Hauttemperatur eine Funktion der Blutzufuhr durch die Arteriolen ist (Stüttgen 1965). Die gemessenen Werte können also nur dann einen sicheren Rückschluß zulassen, wenn alle anderen Einflußgrößen weitgehend konstant gehalten werden (Kleine-Natrop 1961).

Auch Änderungen in der Hautfarbe, die einmal vom Pigmentgehalt, zum anderen von der Blutmenge in den Hautkapillaren und in den subpapillären Venenplexus abhängen, lassen nicht unbedingt Schlüsse auf eine Änderung der Durchblutung zu, da Arterien und Kapillaren unabhängig voneinander reagieren können (Krogh, zit. in Ipsen: Hauttemperaturen).

VI. Hautthermometrie und Wärmeleitfähigkeitsmessung

A. Hautthermometrie

Trotz der Nachteile, daß vergleichende Messungen an der Haut konstante äußere Bedingungen wie Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit erfordern, da die Wärmestrahlung und die Wärmeleitfähigkeit regulierend auf die Temperatur der Haut wirken, hat die Hautthermometrie dennoch zur Prüfung der Hautdurchblutung weite Verbreitung gefunden. Besonders häufig wurde sie zur Wirksamkeitskontrolle gefäßaktiver Medikamente herangezogen.

Wie bei der allgemeinen Thermometrie hat man zunächst auch bei der Hautthermometrie Quecksilberthermometer zu Messungen herangezogen. Diese Methode wurde jedoch wegen ihrer Ungenauigkeit wieder verlassen. Denn einmal besitzen die Quecksilberthermometer eine zu große Trägheit in ihrer Einstellzeit, zum andern wird durch die relativ große Berührungsfläche der Haut zu viel Wärme entzogen, so daß ungenaue Meßwerte daraus resultieren. In der späteren Zeit ging die Entwicklung weiter über sogenannte Differentialthermometer (Luft- oder Alkoholthermometer), Widerstandsthermometer und Strahlungsthermometer. Widerstandsthermometer basieren auf dem Prinzip, daß der elektrische Widerstand vieler Metalle temperaturabhängig ist und im allgemeinen um 0,4 - 0,6 % pro Grad Celsius zunimmt (Kleine-Natrop 1961). Bei den Strahlungsthermometern wurde die Hauttemperatur aus der von der Haut an die Umgebung abgestrahlte Wärmemenge bestimmt. Das erforderte natürlich sehr empfindliche Registriergeräte, da die Strahlungsenergie sehr gering ist, und eine konstante Einhaltung der Umweltsbedingungen.

Die Methode, die sich bis heute als am brauchbarsten erwiesen hat, ist die elektrische Messung, bei der ein Thermoelement in direkten Kontakt mit einer Hautstelle sehr geringer Ausdehnung gebracht wird. Das Prinzip ist folgendes: lötet man aus zwei verschiedenen Metallpaaren bestehende Drähte zu einem geschlos-

senen Kreis zusammen, so entsteht in diesem System eine thermoelektrische Spannungsdifferenz, wenn die beiden Lötstellen eine unterschiedliche Temperatur aufweisen. Sie ist der zwischen diesen beiden Lötstellen bestehenden Temperaturdifferenz direkt proportional.

Um die verhältnismäßig kleinen Spannungsdifferenzen besser registrieren zu können, schaltet man ein Galvanometer in den Drahtkreis ein und mißt an ihrer Stelle den erzeugten Thermostrohm. Aus dem Thermopotential der Metallkombination, dem Widerstand des Stromkreises und dem Ausschlagwert des Galvanometers kann dann die Temperaturdifferenz der beiden Lötstellen errechnet werden. Wird eine der beiden wärmekonstant gehalten, so erhält man absolute Temperaturen (Kleine-Natrop).

Das von uns verwendete Gerät war das "Thermorapid" Medeor von der Firma Netheler und Hinz GMBH Hamburg. Der Thermostat für die Konstanthaltung der Temperatur des Gegenelementes und das geeichte Ablesegalvanometer sind in einem handlichen Gehäuse untergebracht. Zur Messung der Temperatur diente ein Ringelement.

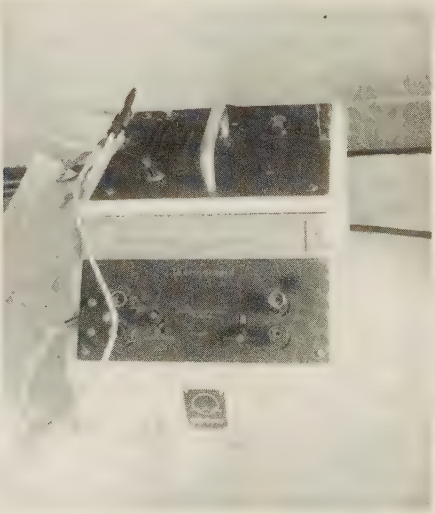


Abb. 1: Hauttemperaturmeßgerät der
Fa. Netheler und Hinz GMBH Hamburg

Folgende Fehlerquellen sind bei der Hauttemperaturmessung zu beachten:

1. "Durchdrücken": der Meßfühler schneidet zu tief in die Haut ein, die erhaltenen Werte liegen zu hoch. Diese Fehlermöglichkeit kann man mit einer subtilen und vor allem schnellen Messung weitgehend ausschalten.
2. "Luftdurchgriff": der Meßfühler liegt der Haut zu wenig auf, so daß die Lufttemperatur Einfluß auf die Lötstelle gewinnt.
3. Nichteinhaltung gleicher Versuchsbedingungen (z.B. Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung).

Zusammenfassend ist daher zu sagen: Unter der Voraussetzung der Konstanthaltung gewisser Bedingungen müssen Änderungen der Hauttemperatur auf Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, welches eine Funktion der Weite kleiner Arterien und Arteriolen ist, zurückzuführen sein. In unserem Falle wäre also ein durch die vasokonstringierende Wirkung des DHE hervorgerufener Temperaturabfall zu erwarten.

B. Wärmeleitfähigkeitsmessung

Um ein weiteres Kriterium für die Durchblutungsgröße zu bekommen, wurde als zweites thermisches Verfahren die Messung der Wärmeleitfähigkeit der Haut hinzugenommen.

Die Wärmeleitzahl der Haut ist stärker von der Durchblutung abhängig und wird weniger von Störfaktoren beeinflußt als die Hauttemperatur. Die Wärmeleitzahl ist eine physikalische Größe, die als Maß für das Wärmeleitvermögen eines Stoffes angegeben wird. Sie gibt diejenige Wärmemenge in cal an, die in einer bestimmten Zeiteinheit (sec) die Flächeneinheit (cm^2) durchströmt, wenn senkrecht dazu ein Gefälle von 1° C/cm besteht.

Zur Messung der modifizierten Wärmeleitfähigkeit wurde von uns das Mehrzwecktestgerät der Firma Femia Berlin verwendet, das 1965 von Tronnier beschrieben worden ist. Die von der Haut abgegebene Wärmemenge wird dabei einem Metallkern vermittelt. Der

Gang der Messung ist folgender: Der Meßfühler wird zunächst auf genau 24° C erwärmt und dann leicht, möglichst nur mit seinem Eigengewicht, auf die Haut aufgesetzt. Die eigentliche Messung erfolgt von 25° bis zu 29° C, wobei die Wiedererwärmungszeit in Sekunden gemessen wird.

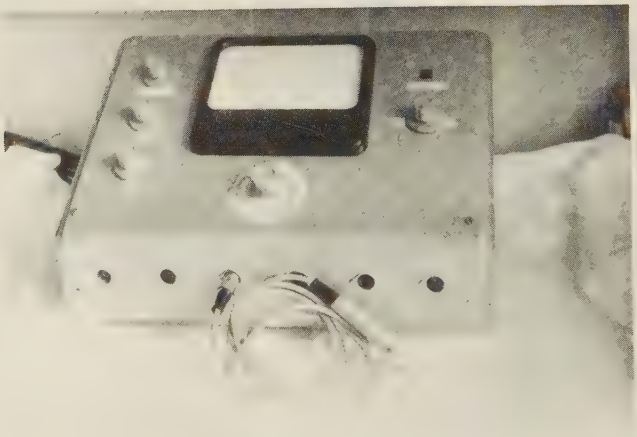


Abb. 2: Mehrzweck-Testgerät der Firma Femia Berlin

Die Nachteile dieses Verfahrens im Hinblick auf die absolute Bewertung der Ergebnisse können besonders wegen des in unseren Untersuchungen nur vergleichenden Charakters der Messungen in Kauf genommen werden.

VII. Eigene Untersuchungen

A. Krankengut

Insgesamt wurden 24 Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 17 bis 56 Jahren erfaßt. Davon hatten 9 Versuchspersonen eine gesunde Haut. Die übrigen 16 setzten sich aus dem Krankengut der Hautklinik zusammen. Untersucht wurde die Gefäßwirksamkeit des Dihydergot^{R} bei folgenden Hauterkrankungen:

1. Psoriasis vulgaris
2. Parapsoriasis
3. Kontaktdermatitiden
4. seborrhoisches Ekzem und seborrhoische Erythrodermie
5. (Naevus flammeus)

und im Vergleich dazu die Gefäßreaktionen in der Haut gesunder Kontrollpersonen.

B. Durchführung der Versuche

Um einen raschen Wirkungserfolg zu erzielen, wurde bei sämtlichen Patienten und Normalpersonen 1 mg methansulfonsaures Dihydroergotamin langsam über ca. drei Minuten intravenös in die Cubitalvene injiziert. Als Kontraindikation für die i.v. Injektion waren nur Coronaraffektionen und Gravidität angegeben.

Die Verträglichkeit des Medikamentes war im allgemeinen gut. Einige Personen gaben nach der Injektion ein leichtes "Schweregefühl" im Kopf an, das aber nach etwa dreißig Minuten wieder völlig abgeklungen war. Es trat während der gesamten Versuchsreihe nur in einem Fall Nausea und Erbrechen auf.

Hauttemperatur und Wärmeleitfähigkeit wurden mit den oben beschriebenen Apparaturen vor der Injektion, 5 Minuten danach und dann laufend in zehnminütigem Abstand über 90 Minuten lang gemessen. Die gleichzeitige Blutdruckmessung erfolgte auskultatorisch nach Korottkoff. Eine Messung der Hauttemperatur über eine längere Zeitspanne als 90 Minuten schien uns nicht ratsam,

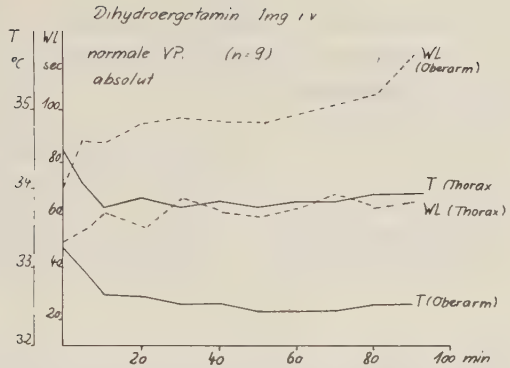
da ja ein und dieselbe Hautstelle im Verlauf des Tages, selbst bei konstanten äußeren Bedingungen, Temperaturschwankungen aufweist. Sie sind nach Ipsen auf rhythmische Kontraktionen der Gefäßmuskulatur zurückzuführen.

Die Messungen wurden alle in einem klimatisierten Raum bei konstanter Raumtemperatur von 25° C und 40 % Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Die Versuchspersonen lagen absolut ruhig auf einem Untersuchungsbett, nur der Kopf war über das Niveau des Rumpfes und der Extremitäten erhoben. Der Oberkörper war entblößt. Alle Personen waren fieberfrei und wurden nicht unmittelbar im Anschluß an die Hauptmahlzeiten untersucht. Die Temperatur und Wärmeleitfähigkeitsmessungen erfolgten nach einer Ruhe- und Eingewöhnungszeit von mindestens dreißig Minuten in dieser Lage auf einem Hautfeld von 2,5 cm Durchmesser. Für die Hauttemperatur wurden in diesem Feld jeweils fünf Einzelwerte ermittelt und davon der Mittelwert gebildet. Die Punkte, an denen die Temperaturmessungen vorgenommen wurden, wurden vorher markiert, so daß bei jeder Meßreihe genau dieselbe Stelle erfaßt werden konnte.

VIII. Darstellung der Ergebnisse

A. bei Normalpersonen

Es wurden zunächst 9 hautgesunde Versuchspersonen unter den oben angeführten Bedingungen gemessen, und zwar jeweils in einem Hautfeld am Thorax und am Oberarm. Die Kurve 1 zeigt die graphische Darstellung der für diese 9 Versuchspersonen ermittelten absoluten Durchschnittswerte für die Temperatur in C° und die Wärmeleitfähigkeit in sec. Die vor der Injektion von DHE gemessenen Werte sind, wie auch in den folgenden Kurvenbildern, jeweils auf der Ordinate aufgetragen. Die Abszisse zeigt die Dauer der Messungen in Minuten.



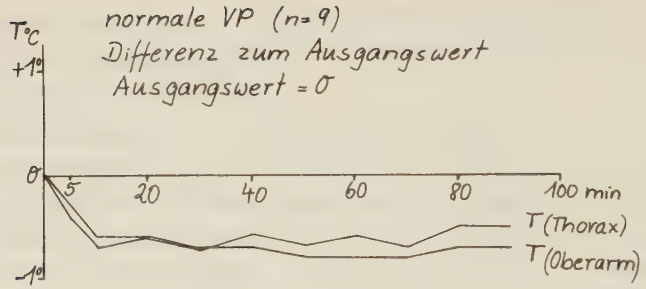
Kurve 1: Durchschnittliche Temperatur und Wärmeleitfähigkeitswerte (absolut) vor und nach der Injektion von 1 mg DHE bei 9 VP gemessen am Thorax und am Oberarm

T = Temperatur °C

WL = Wärmeleitfähigkeit sec

n = Anzahl der Versuchspersonen

Aus der Abbildung ergibt sich, daß der steilste Temperaturabfall sowohl am Oberarm als auch am Thorax in den ersten 10 Minuten nach der Injektion erfolgt, und zwar um 0,7 Grad, während die Wärmeleitfähigkeit reziprok dazu ansteigt, d.h. die Zeit für die Wiedererwärmung des Meßfühlers, gemessen in Sekunden, nimmt zu. Die Hauttemperatur des Oberarms zeigt bei den folgenden Messungen weiterhin eine leicht fallende Tendenz, was sich auch in dem relativ steileren Anstieg der Wärmeleitfähigkeit des Oberarms zu der des Thorax ausdrückt. Die Temperatur am Thorax dagegen bleibt, nach dem initialen Abfall, weitgehend auf gleichem Niveau stehen.

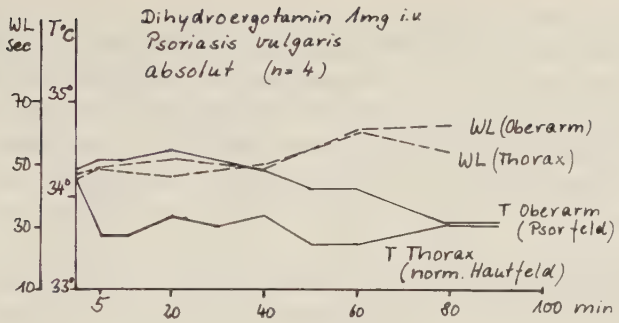


Kurve 2: Differenzwerte für Thorax und Oberarm der Normalpersonen. Der Ausgangswert wurde gleich Null gesetzt.

Die Kurve 2 zeigt nochmals die Temperaturwerte der Normalpersonen, und zwar wurden in dieser Darstellung die Differenzwerte zum Ausgangswert eingezeichnet. Der Ausgangswert, d.h. die vor der Injektion ermittelte Durchschnittstemperatur des gemessenen Hautfeldes, wurde dabei gleich Null gesetzt. Aus diesem Kurvenverlauf ist der etwas stärkere Temperaturabfall an der Extremität deutlicher ersichtlich.

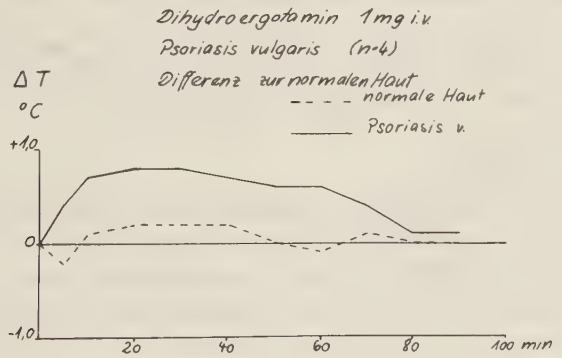
B. Psoriasis vulgaris

Bei vier Patienten mit frischen psoriatischen Effloreszenzen wurde in einem Krankheitsherd am Oberarm und in gesunder Haut am Thorax gemessen.



Kurve 3: Absolutwerte bei vier Patienten mit Psoriasis vulgaris

Die Messung in der stark erythematösen Effloreszenz (Kurve 3) zeigt erst nach etwa 40 Minuten ein deutliches Absinken der Temperatur mit gleichzeitig erfolgendem Ansteigen der Wärmeleitfähigkeit. Nach 80 Minuten wird etwa derselbe Temperaturabfall wie an der gesunden Haut am Thorax erreicht, und zwar um 0,7 °C.



Kurve 4: Differenzwerte der Psoriasis vulgaris zum Ausgangswert im Vergleich zu den Differenzwerten der Normalpersonen (siehe Kurve 2)

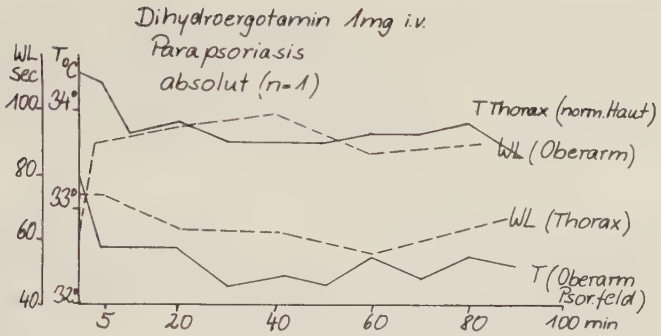
In Kurve 4 sind die Differenzwerte der Psoriasis vulgaris (d.h. Ausgangswert vor der Injektion gleich Null gesetzt) im Vergleich zu den Differenzwerten der Hautgesunden VP (s. Kurve 2) aufgetragen. Die Differenzwerte der Normalen VP wurden dabei als O-Punkte auf der Abszisse angenommen. Es wurde so der zusätzliche bzw. geringere Temperaturabfall der Psoriatiker gegenüber den normalen Versuchspersonen festgehalten.

Folgendes Beispiel mag das Entstehen dieser Kurven erläutern: War nach 10 Minuten der Temperaturabfall am Thorax der Normalpersonen 0,7 °C zum Ausgangswert, bei den Psoriatikern aber nur 0,6°, so liegt also zu dieser Zeit die Temperatur der letzten Gruppe um 0,1° höher, als bei den normalen VP, d.h. sie ist weniger stark abgesunken. Die Differenz, also 0,1° in diesem Falle, wurde in das Ordinatenkreuz eingetragen. Die im positiven Bereich eingezeichneten Werte entsprechen also einem geringeren Temperaturabfall, als bei den Hautgesunden, die im negativen Bereich eingezeichneten einem stärkeren.

Aus diesen vergleichenden Kurven geht hervor, daß sich die nicht erkrankte Haut des Psoriatikers nicht wesentlich von der des Hautgesunden unterscheidet. Die Temperatur an der psoriatischen Effloreszenz dagegen sinkt zwar später auch etwas ab, bleibt aber während der gesamten Meßdauer doch höher, als an den entsprechenden Stellen der Normalpersonen. Die Hauttemperatur ist also insgesamt weniger stark abgesunken.

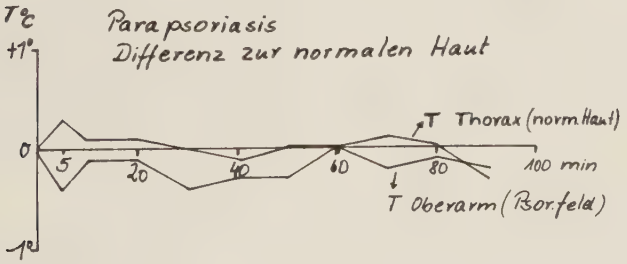
C. Parapsoriasis

Im Gegensatz zur Psoriasis zeigt die frische parapsoriatrische Effloreszenz ein gänzlich anderes Verhalten. (Es war leider nur ein Fall, der während dieser Versuchsreihen zur stationären Aufnahme in die Klinik kam, so daß nicht mehr Patienten mit diesem Krankheitsbild erfaßt werden konnten.)



Kurve 5: Absolutwerte für Temperatur und Wärmeleitfähigkeit bei Parapsoriasis

Schon aus den absolut aufgetragenen Meßergebnissen ersieht man einen viel größeren Temperaturabfall des parapsoriatrischen Herdes als bei der gesunden Haut. Gleichzeitig steigt die Wärmeleitfähigkeit sehr stark an. Der Gesamttemperaturabfall an der erkrankten Hautstelle schwankt zwischen 0,9° und 1,1° C.

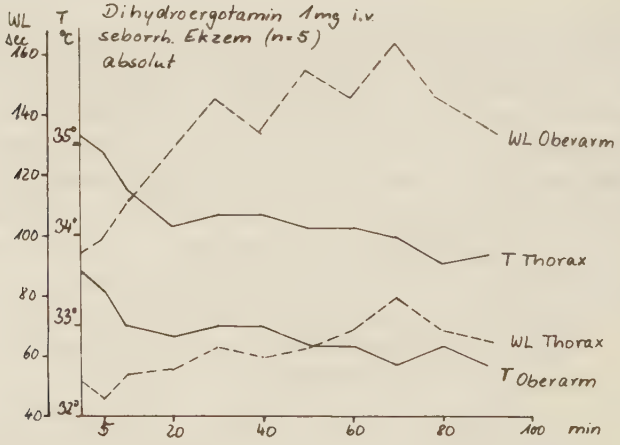


Kurve 6: Differenzwerte der Parapsoriasis im Vergleich zu den Differenzwerten der Hautgesunden. Schema wie in Kurve 4

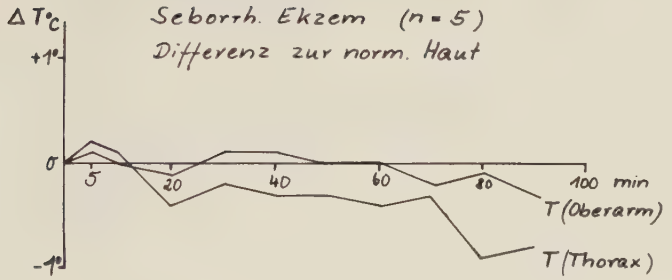
Ein Vergleich mit den Differenzwerten der betreffenden Hautstellen bei Normalpersonen zeigt, daß sich die gesunde Haut am Thorax ähnlich der normaler VP verhält, während im erkrankten Hautbezirk ein etwas größerer Temperaturabfall zu verzeichnen ist.

D. Seborrhoisches Ekzem

Die Wirkung des DHE wurde an 5 Patienten mit seborrhoischem Ekzem und seborrhoischer Erythrodermie geprüft. Auch hier wurden die Messungen am Thorax und an der oberen Extremität durchgeführt.

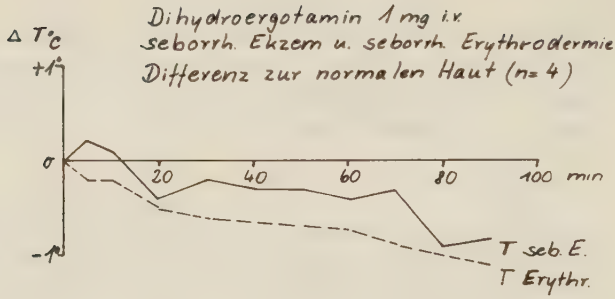


Kurve 7: Absolutwerte für T und Wl bei 5 Patienten mit seborrhoischem Ekzem und seborrhoischer Erythrodermie



Kurve 8: Differenzwerte der Seborrhoiker im Vergleich zu den Differenzwerten der Normalpersonen

Die Absolutwerte (Kurve 7) sowie auch die Differenzwerte im Vergleich zum Hautgesunden (Kurve 8) lassen deutlich erkennen, daß die Hauttemperatur am Thorax, wo die akut entzündlichen Erscheinungen hauptsächlich und normalerweise beim seborrhoischen Ekzem am deutlichsten ausgeprägt sind, in sehr viel stärkerem Maße absinkt als 1. an der oberen Extremität des Seborrhoikers, die weitgehendst erscheinungsfrei war, und 2. als am Thorax der Normalpersonen. Der Temperaturabfall am Oberarm entsprach wieder annähernd den normalen Werten. Insgesamt sank die Temperatur am Thorax in 90 min. um 1,3° bis 1,4° C ab, am Oberarm im Mittel um 0,9° C.

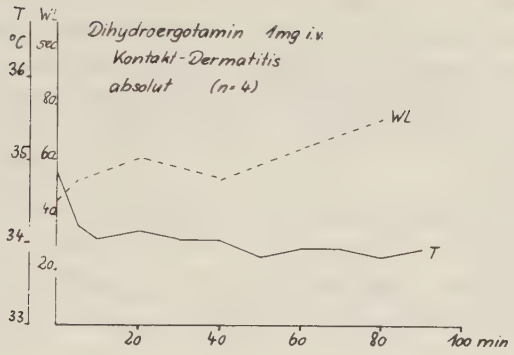


Kurve 9: Vergleich der Differenzwerte beim seborrhoischen Ekzem und der seborrhoischen Erythrodermie zu den Hautgesunden

Kurve 9 zeigt den zusätzlichen Temperaturabfall der betreffenden Patienten mit Ekzem und Erythrodermie im Vergleich zu den Normalpersonen. Es wurden nur die für den Thorax erhaltenen Ergebnisse aufgezeichnet. Dabei zeigt sich, daß bei der seborrhoischen Erythrodermie, die ja ein viel akuteres Erscheinungsbild als das seborrhoische Ekzem bietet, die Hauttemperatur in dem gemessenen Zeitraum noch tiefer absinkt als erstens bei den Hautgesunden, zweitens als bei den Seborrhoikern selber.

E. Kontaktdermatitis

Untersucht wurden insgesamt vier Patienten mit Kontaktdermatitis. Die Messungen wurden an stark erythematösen Erkrankungsherden vorgenommen. Allerdings konnte hierbei nicht immer, wie bei den vorhergehenden Untersuchungen, am Thorax und am Oberarm gemessen werden, da die Lokalisation der erkrankten Hautpartien variierte.

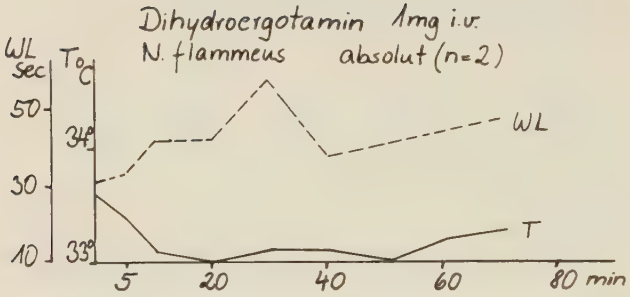


Kurve 10: Absolutwerte bei vier Patienten
mit Kontaktdermatitis

Auch hier fällt die Temperaturkurve im Verhältnis zum Ausgangswert stark ab, und zwar um 1° C, während die Wärmeleitfähigkeit im Gegensatz dazu ansteigt. Ein Vergleich mit den Werten hautgesunder Kontrollpersonen wurde hier auf Grund der unterschiedlich lokalisierten Messungsbereiche nicht vorgenommen.

F. Naevi flammei

Als Nebenbefund fanden wir bei zwei Patienten einen Naevus flammeus, bei dem die Gefäßreaktion auf DHE im Vergleich zu den bisher durchgeführten Messungen für uns ebenfalls von Interesse war. Diese Hauterscheinung gehört allerdings nicht zu den entzündlichen Veränderungen, sondern beruht auf einer funktionellen kapillären Gefäßerweiterung, welcher wahrscheinlich eine anlagemäßig erhöhte Nachgiebigkeit der Kapillarwände zugrunde liegt. Die Tatsache, daß Gefäßmale auch posttraumatisch entstehen können, läßt eine Bedeutung nervöser Einflüsse vermuten (Fegeler, Niemand - Anderssen 1961).



Kurve 11: Absolutwerte bei zwei Personen
mit Naevi flammei

Die Kurve 11 zeigt, daß die Hauttemperatur im Mittel um nur 0,5° C absinkt, und nach etwa 50 min. wieder leicht ansteigt. Sie verhält sich damit etwa wie bei den Normalpersonen.

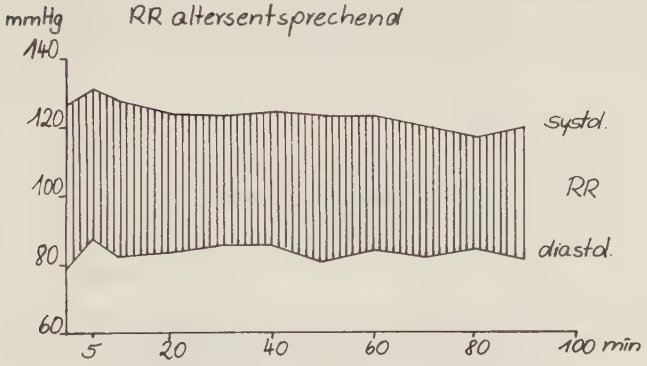
G. Blutdruckwerte

Da das DHE, wie oben erwähnt, eine vasotonisierende Substanz ist und häufig bei Hypotonien etc. verabreicht wird, wurden im Abstand von 10 min. regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt. Die vor der Injektion gemessenen Werte wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

1. Normalwerte, d.h. die untersuchten Personen (11) zeigten einen für ihr Alter normal hohen Blutdruck. Dabei umfaßten die systolischen Ausgangswerte Werte zwischen 120 und 135 mm Hg, die diastolischen zwischen 70 und 90 mm Hg.

2. Hypotone Blutdruckwerte (10 Personen). Die ermittelten Ausgangswerte lagen, bezogen auf das Alter, auffallend niedrig, und von den untersuchten Personen selber wurden häufige orthostatische Beschwerden angegeben. (Systolische Werte zwischen 110 - 120 mm Hg, diastolische zwischen 60 und 80 mm Hg.)

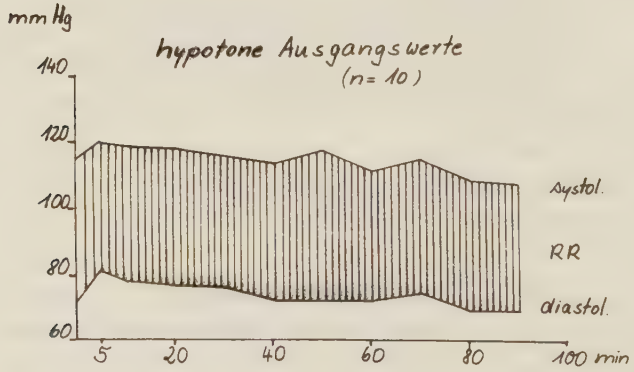
3. Hypertone Blutdruckwerte (3 Personen). Der systolische und auch der diastolische Druck lagen über dem eigentlichen Sollwert. (Systolisch 135 - 155 mm Hg, diastolisch 85 - 100 mm Hg.)



Kurve 12: Ruheblutdruckwerte bei 11 Personen mit normal hohem Ausgangswert nach der Injektion von 1 mg Dihydergot

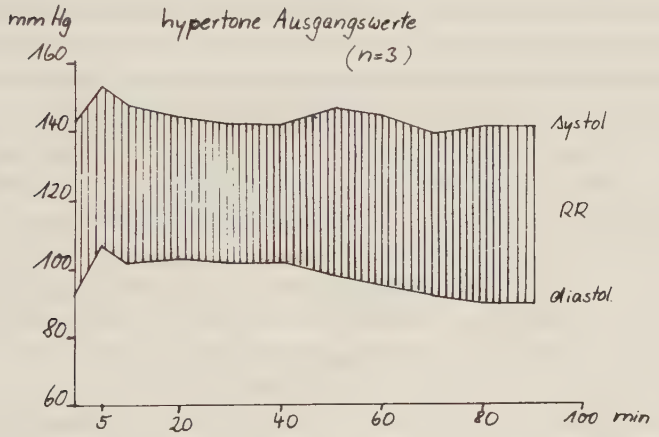
Abbildung 12 zeigt die für den normalen, d.h. altersentsprechenden, Blutdruck ermittelte Durchschnittskurve. Der vor der Injektion gemessene Mittelwert ist direkt auf der Ordinate aufgetragen. Die 2. Messung erfolgte 5 min. nach Applikation des Medikamentes, danach wurde laufend im Abstand von 10 min. weiter kontrolliert, und zwar durchweg am liegenden Patienten (s. Versuchsanordnung). Damit wurden in der Kurve also nur die Ruheblutdruckwerte verzeichnet.

Aus der Abbildung geht hervor, daß der systolische RR sowie auch der diastolische RR sofort nach der Injektion den steilsten Anstieg zeigen, und zwar nimmt der systolische Druck um 5 mm Hg, der diastolische um 10 mm Hg zu. Beide Kurven sinken dann im Verlauf der Messungen wieder ab, wobei der systolische RR nach 90 min. um 5 mm Hg unter seinem Ausgangswert liegt, während der diastolische um einige Millimeter Hg darüber bleibt, die Blutdruckamplitude nimmt also ab.



Kurve 13: Hypotone Blutdruckwerte bei 10 Personen (Durchschnittskurve)

In Abbildung 13 sind die für die hypotonen Ausgangswerte ermittelten durchschnittlichen Ergebnisse aufgetragen. Die Kurven verhalten sich ähnlich wie in Abbildung 12. Nach einem initialen Anstieg beider Drucke, nimmt die Blutdruckamplitude im Laufe der Messung durch Absinken des systolischen RR unter den Ausgangswert wieder ab. Der diastolische Druck erreicht etwa die gleiche Höhe, die vor der Injektion gemessen wurde.



Kurve 14: Blutdruckverlauf nach der Injektion von Dihydergot bei drei Personen mit hypertonen Ausgangswerten

Bei den hypertonen Blutdruckwerten steigen in den ersten 5 min. beide Drucke um ca. 10 - 15 mm Hg an. Darauf folgt ein Absinken des systolischen Wertes mit leichten Schwankungen um die Ausgangslage. Der diastolische Druck bleibt dagegen über längere Zeit erhöht und erreicht erst nach ca. 80 min. seinen Ausgangswert. Die Blutdruckamplitude zeigt damit am Ende der Messung wieder dieselbe Höhe, wie vor der Verabreichung des Medikamentes.

IX. Diskussion der Ergebnisse

Nach Abschluß der Untersuchungen sollen die Ergebnisse noch einmal im Zusammenhang betrachtet werden.

Aus den entsprechenden Kurven geht deutlich hervor, daß bei sämtlichen Versuchspersonen, d.h. den Hautgesunden sowie auch den Hautkranken, die Hauttemperatur nach Verabreichung von Dihydergot i.v. absinkt, während die Wärmeleitzeit gleichzeitig verlängert wird. Das würde also nach den bisherigen Ausführungen bedeuten, daß durch Dihydergot tatsächlich eine Vasokonstriktion der Hautgefäße stattfindet.

Im Einzelnen betrachtet zeigt sich, daß bei den gesunden Kontrollen der Temperaturabfall am Stamm und an den Extremitäten im Ganzen geringer ist, als bei den Patienten mit akut entzündlichen Erkrankungen. Effekte in ähnlicher Größenordnung wie bei den Normalpersonen wurden auch beim Naevus flammeus gefunden, der ja, wie oben erwähnt, nicht zu den entzündlichen Veränderungen gehört, und ebenfalls bei den unveränderten Hautstellen der erkrankten Personen. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß pathologische Gefäßerweiterungen, bei denen der sonst zentral-nervös aufrechterhaltene Tonus weitgehend verloren gegangen oder abgeschwächt ist, stärker auf die direkte vasokonstringierende Wirkung des Medikamentes ansprechen, als solche Hautgefäße, die bereits unter einem normalen nervös regulierten Tonus stehen, und die noch zusätzlich dazu eine Vasokonstriktion erfahren.

Aber auch innerhalb der mit akuten Entzündungen einhergehenden Hautkrankheiten läßt sich, je nach Schwere des Krankheitsbildes, eine Steigerung in der Wirkungsintensität des DHE feststellen. So ist zum Beispiel aus den Abbildungen 9 und 10 zu entnehmen, daß bei der Kontaktdermatitis und dem seborrhoischen Ekzem die Temperatur zwar ebenfalls stark absinkt, daß aber bei der seborrhoischen Erythrodermie der höchste Temperaturabfall zu verzeichnen ist, so daß diese Krankheitsgruppe in Übereinstimmung

mit der Beobachtung, die wir in der Klinik machen konnten (s. Kap. II), als bevorzugte Indikation für dieses Behandlungsverfahren anzusehen ist. Das Medikament müßte dann allerdings in der peroralen retard-Form verabreicht werden, um einen länger anhaltenden Wirkungserfolg zu erzielen.

Sehr aufschlußreich schienen uns die Ergebnisse, die wir bei der Psoriasis vulgaris machen konnten. Während die "gesunde" Haut des Psoriatikers keinen nennenswerten Unterschied zur normalen Haut zeigte, kam es im Bereich des Erkrankungsherdes zu einer deutlich verzögerten und dazu abgeschwächten Wirkung. Eine Erklärung hierfür bietet sich vielleicht in den typischen morphologischen Gefäßveränderungen an, die man in den psoriatrischen Effloreszenzen findet. Illig hat 1966 ausführlich darüber berichtet. Danach geht eine Gefäßbeteiligung am psoriatrischen Prozeß weit über das hinaus, was man sonst im Rahmen cutaner Entzündungen findet, und zwar sind die Gefäßveränderungen nicht nur funktioneller, sondern auch organischer Natur. Zu einer starken Erweiterung der Gefäße nämlich (hauptsächlich der Kapillaren und Venolen) mit strotzender Blutfüllung setzt auch ein hochgradiges Längenwachstum mit Schlängelung der Kapillaren und eine Neubildung der Gefäße ein. Es könnte also, trotz Vasokonstriktion, immer noch ein ausreichender Wärmetransport durch das vergrößerte Kapillarbett an die Hautoberfläche stattfinden, so daß daraus insgesamt ein geringerer Temperaturabfall resultieren würde, als bei den Kontrollpersonen und den anderen untersuchten Erkrankungen mit nicht vermehrter Gefäßzahl.

Für das gegensätzliche Verhalten der Parapsoriasis gegenüber Dihydergot läßt sich auf Grund des zu geringen Untersuchungsmaterials keine endgültige Erklärung geben.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse lassen sich nun die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten:

Dihydergot^{R} bewirkt an den normalen, sowie auch an entzündlich erweiterten Hautgefäßen, und hier sogar in stärkerem Maße, eine deutliche Vasokonstriktion, die durch das Absinken der Hauttemperatur und die Verlängerung der Wärmeleitzeit experimentell

gesichert werden konnte. Es ist deshalb bei entzündlichen Hautkrankheiten, besonders der seborrhoischen Erythrodermie, therapeutisch indiziert. Weniger wirksam scheint es bei umschriebenen Gefäßerweiterungen zu sein, die zusätzlich mit morphologischen Veränderungen einhergehen.

Zu erwähnen sind noch die Kreislaufreaktionen nach einer einmaligen Gabe von Dihydergot^{R}. Ein Vergleich der drei Kurven zeigt keinen signifikanten Unterschied im Verhalten des Blutdruckes unter dieser Behandlung. Der systolische Druck steigt lediglich beim Hypertoniker mit einem Maximum 5 min. nach der Injektion um 10 mm Hg an, normalisiert sich aber nach 30 min. schon wieder völlig. Nur der diastolische Druck bleibt in allen drei Kurven über eine längere Zeitspanne leicht erhöht. Es ist allerdings dabei zu beachten, daß nur die Ruheblutdruckwerte gemessen wurden, und keine Stehbelastung durchgeführt wurde.

X. Zusammenfassung

Nach einer Übersicht über die Physiologie der Gefäßinnervation und ihre Pathophysiologie bei akut entzündlichen Hautkrankheiten und deren Therapie mit Corticosteroiden, wird anhand eines Falles mit seborrhoischer Erythrodermie über den Erfolg einer zusätzlichen Behandlung mit einem vasotonisierenden Medikament, Dihydergot^{R}, berichtet. Diese Beobachtungen waren der Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen.

Dihydroergotamin ist das Dihydroderivat des natürlichen Mutterkornalkaloids Ergotamin. Seine bisherigen Anwendungsbereiche erstreckten sich hauptsächlich auf Hypotonien, Orthostasesyndrom, vasomotorische Kopfschmerzen und Migräne. Hierbei wirkt es durch seinen direkten Angriff auf die glatte Gefäßmuskulatur vasokonstriktorisch. Auf Grund seiner gleichzeitig sympatholytischen Eigenschaften bewährte es sich weiterhin auch bei verschiedenen anderen Indikationen wie Herpes zoster, Trigeminusneuralgien, Mictionsstörungen und funktionellem Megacolon.

Zur Prüfung der Gefäßwirksamkeit des DHE wurden bei unseren Versuchen die Hauttemperatur und die Wärmeleitzeit gemessen. Es sollte geprüft werden, ob die Hauttemperatur unter DHE bei akut entzündlichen Erkrankungen absinkt. Da die Hauttemperatur eine Funktion der Weite der kleinsten Arterien und Arteriolen und damit der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist, kann ein Vergleich der Temperatur an ein und derselben Hautstelle bei konstanten äußeren Bedingungen eine Prüfung der Gefäßfunktion sein.

Die eigenen Untersuchungen wurden an Personen mit gesunder Haut und an Patienten mit akut entzündlichen Hautkrankheiten vorgenommen. Es ließ sich zeigen, daß die Temperatur nach der Verabreichung von Dihydergot sowohl an der unveränderten als auch an der erkrankten Haut absank und zwar umso mehr, je akuter das Krankheitsbild war. So konnten wir bei der seborrhoischen Erythrodermie den größten Temperaturabfall verzeichnen, weshalb diese Erkrankung auch als Hauptindikation für DHE anzusehen ist. Weniger indiziert scheint DHE bei Gefäßerweiterungen zu sein, die mit morphologischen Veränderungen einhergehen.

Das Verhalten des Blutdruckes nach der Injektion von Dihydergot bei normalen, hypotonen und hypertonen Ausgangswerten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Es wurden allerdings auch nur die Ruhewerte gemessen und keine Stehbelastung durchgeführt.

XI. Literaturverzeichnis

1. ASCHOFF, J.

   Hauttemperatur im Dienste der Temperaturregulation
   Klin. Wschr. 36, 193 - 202 (1958)

2. ASCHOFF, J. u. R. WEVER

   Wärmeaustausch mit Hilfe des Kreislaufs
   Dtsch. med. Wschr. 84, 1509 - 1517 (1959)

3. BLÜMLEIN, H.

   Zur medikamentösen Behandlung vasomotorischer Kopfschmerzen
   H N O 9, 275 - 276 (1965)

4. DECKER, K.

   Dihydroergotamin zur Behandlung der Trigeminusneuralgie
   Dtsch. med. Wschr. 23, 887 - 889 (1955)

5. EHRICH, W.E.

   in Büchner, Letterer, Roulet: Handbuch der allgemeinen Pathologie
   Heidelberg: Springer, 1. Aufl. VII/1 1956

6. FEGELER, F., J. NIEMAND-ANDERSSEN

   in Gottron-Schönfeld: Dermatologie und Venerologie
   Stuttgart: Thieme, 1. Aufl. IV (1960)

7. FIEGEL, G., R. BARGHEER u. D. KUKWA

   Regulative Eigenschaften des Dihydroergotamin auf den hypotonen Formenkreis
   Ärztl. Prax. 20, 934 (1964)

8. HAMPERL, H.

   Lehrbuch der allgemeinen Pathologie
   Heidelberg: Springer 20. u. 21. Aufl. 1954

9. HEYCK, H.

Die Migräne, ihre Pathogenese und Behandlung
Hippokrates (Stuttg.) 1, 6 (1962)

10. HILLE, H.

Zur Durchblutung der Terminalstrombahn
Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig, 1. Aufl. 1965

11. HUSMANN, F.

Sympathikomimetika oder vasotonisierende Sympatholytika zur Therapie des Orthostasesyndroms
Med. Klin. 10, 379 - 382 (1966)

12. HUSMANN, F.

Neue Gesichtspunkte zur Behandlung der Hypotonie und orthostatischer Störungen
Ärztl. Prax. 79, 2645 - 2649 (1966)

13. ILLIG, L.

Die Morphogenese der Blutgefäßreaktion bei der Psoriasis vulgaris (Capillar-Rekonstruktion, Capillarmikroskopie, experimentelles Köbner-Phänomen)
Arch. Klin. exp. Dermatol. 227, 151 - 158 (1966)

14. IPSEN, J.

Hauttemperaturen
Leipzig: Thieme, 1. Aufl. 1936

15. KLEINE-NATROP, H.E.

Hauttemperatur und Hautthermometrie
in Gottron-Schönfeld: Dermatologie und Venerologie
Stuttgart: Thieme, 1. Aufl. I/1 1961

16. KRAYENBÜHL, H.

Neurochirurgie / Kopfschmerzen
Almanach f. ärztl. Fortbildung, 195 - 199 (1959)

17. KUSCHINSKY, G. u. H. LÜLLMANN

Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart: Thieme, 3. Aufl. 1967

18. LETTERER, E.

Allgemeine Pathologie
Stuttgart: Thieme, 1. Aufl. 1959

19. MAHR, H. u. W. RÜTTGERS

Funktionelle Therapie der hypotonen Kreislaufstörungen
Erfahrungen mit Dihydroergotamin
Münch. med. Wschr. 27, 1188 - 1191 (1967)

20. MATANIĆ, V.

Die Beeinflussung des Herpes zoster durch DHE-Sandoz
Hautarzt 1, 32 - 34 (1960)

21. MÖLLER, K.O.

Pharmakologie
Basel-Stuttgart: Benno Schwabe u. Co., 3. Aufl. 1958

22. MONNIER, M.

Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems
Stuttgart: Hippokrates, 1. Aufl. II 1963

23. MORGER, R. u. H. BERGER

Beitrag zum funktionellen Megacolon
Praxis 18, 545 - 550 (1963)

24. REIN, H.

Die Hauttemperatur des Menschen
in Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Berlin: Springer, 1. Aufl. I/2 1929

25. RIECKERT, H. u. P. PAUSCHINGER

Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch DHE
Ärztl. Forsch. 3, 99 - 101 (1967)

26. ROSENKRÄNZER, R.

Erfahrungen mit einem Sympatholytikum bei der Therapie des Herpes zoster
Derm. Wschr. 137, 100 - 103 (1958)

27. ROSMANITZ, I. u. H. BREHM

Klin.-experiment. Studie zur Kreislaufwirkung des DHE beim Orthostasesyndrom
Med. Welt (Stuttg.) 49, 2618 - 2625 (1964)

28. ROTHLIN, E.

The Pharmacology of the Natural and Dihydrogenated Alkaloids of Ergot
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 2, 249 - 273 (1947)

29. SCHILDBACH, F.

Physiologie der Blasenentleerung unter besonderer Berücksichtigung der postpartalen Harnverhaltung und deren Behandlung
Zbl. Gynäk. 21, 809 (1956)

30. SCHNEIDER, W.

Cortisonanwendung bei Hautkrankheiten
M.kurse. ärztl. Fortbild. Nr. 5 (1957)

31. SCHÖNFELD, W. u. W. SCHNEIDER

Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten
Stuttgart: Thieme, 9. Aufl. 1965

32. SCHWAMMBERGER, W.

Die Beeinflussung der Hauttemperatur als pharmakologische Prüfung gefäßerweiternder Mittel
Inaug. Diss. Zürich 1944

33. STOLL.A. u. A. HOFMANN

Die Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide
Helv. chim. Acta 26, 2070 - 2081 (1943)

34. STÜTTGEN, G.

Die normale und pathologische Physiologie der Haut
Stuttgart: G. Fischer, 1. Aufl. 1965

35. TRONNIER, H. u. G. HOPPE-SEYLER

Zur kombinierten Anwendung physikal.-chem. und physikalischer Meßverfahren an der Haut
Aesthet. Med. 9, 254 - 268 (1965)

36. WERTSCH, H.

Behandlung der postoperativen und postpartalen Harnverhaltung mit DHE
Zbl. Gynäk. 44, 1718 (1958)

37. WURM, K. u. K. HAFNER

DHE-Behandlung der Kopfschmerzen
Dtsch. med. Wschr. 2, 78 - 80 (1955)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hagen Tronnier für die Überlassung des Themas und das stets fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegen brachte.

Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Schneider danke ich, daß ich an seiner Klinik die für meine Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführen durfte.

LEBENSLAUF

Am 1. September 1945 wurde ich, Katharina Ursula Cäcilie Enßlin, geb. Schwerk, als Tochter des Facharztes für Chirurgie, Dr. med. Wolfgang Schwerk und seiner Ehefrau Dr. med. Ursula Schwerk, geb. Wildow, in Bad Kissingen geboren. Im Januar 1946 verzogen wir nach Carolinensiel/Ostfriesland, wo ich 1951 in die Volksschule eingeschult wurde. Von 1952 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Wittmund/Ostfriesland, wo mein Vater inzwischen als Chefarzt des Kreiskrankenhauses tätig geworden war.

Nach neunjährigem Besuch des Ulricianum Gymnasiums in Aurich/Ostfriesland, an dem ich im Frühjahr 1964 die Reifeprüfung ablegte, immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1964 an der Universität Tübingen. Im April 1965 bestand ich hier das Vorphysikum, im April 1967 das Physikum.

Nach einem Auslandssemester an der Universität Innsbruck im Winter 1967/68 kehrte ich nach Tübingen zurück und legte hier im Sommer 1970 mein Staatsexamen ab.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.